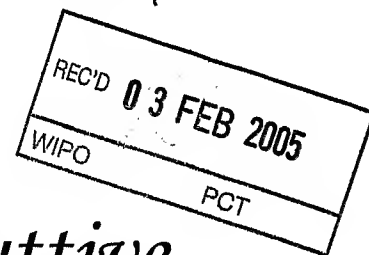


14/01/2005



EP25/560



# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000145**



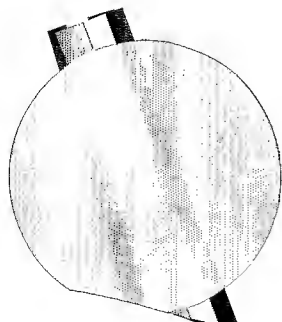
Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li..... **22 NOV. 2004**

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

..... *Giampietro Carlotta*  
*Giampietro Carlotta*





DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N. **MI 2004 A 0 0 0 1 4 5**

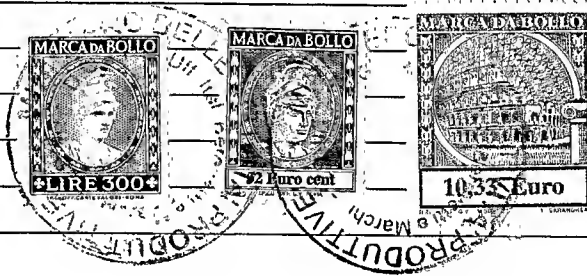


**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 01258691003
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4	ROMA		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
<b>A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO COMPLETO	B2			
AP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
<b>C. TITOLO</b>	C1	"L(-)moprololo L(+)tartrato"		

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	PINZA MARIO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MAUGERI CATERINA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	CAZZOLLA NICOLA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	



**E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI**

G1

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.

DR. MASSIMO MARCHI

*Massimo Marchi*



# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	<b>I1</b>	ISCR. N. 202 MARCHI MASSIMO
DENOMINAZIONE STUDIO	<b>I2</b>	MARCHI & PARTNERS S.R.L.
INDIRIZZO COMPLETO	<b>I3</b>	VIA PIRELLI, 19
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	<b>I4</b>	20124 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	<b>L1</b>	

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A. DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORIO 1 ESEMPLARE)	1		8
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 1 ESEMPLARE)	0		
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO	SI
PROCURA GENERALE	NO
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO

(LIRE/EURO)

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

EURO	CENTOSSESSANTADUE/69 (162,69)	
A	D	F
NO		
NO		

ATTESTATI DI VERSAMENTO

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI  
PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)  
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA  
AUTENTICA? (SI/NO)

SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL  
PUBBLICO? (SI/NO)


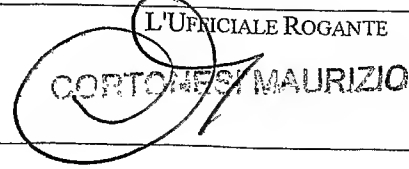
DATA DI COMPILAZIONE

28/01/2004

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.  
DR. MASSIMO MARCHI *Marchi*

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A0 00 145	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD. 15
IN DATA	30 GEN. 2004	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE		L'UFFICIALE ROGANTE 



**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

<b>NUMERO DI DOMANDA:</b> <b>MI 2004 A 0 0 0 1 4 5</b>	<b>DATA DI DEPOSITO:</b> <b>30 GEN. 2004</b>
<b>A. RICHIEDENTE/I</b> COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A. ROMA	
<b>C. TITOLO</b>	
"L(-)moprololo L(+)tartrato"	

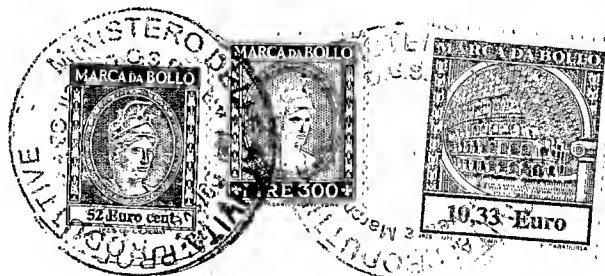
SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO

**E. CLASSE PROPOSTA**

**O. RIASSUNTO**

Viene descritto il sale L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica che lo comprende.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**

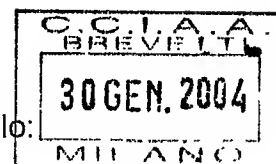


FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.  
DR. MASSIMO MARCHI *Massimo Marchi*



## DESCRIZIONE



Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"L(-)moprololo L(+)tartrato"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F.*

S.P.A.

MI 2004 A 0 0 0 1 4 5

Inventori: Pinza Mario, Maugeri Caterina, Cazzolla Nicola

\*\*\*\*\*

La presente invenzione riguarda il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica per uso oftalmico che lo comprende.

IT 1 113 029 descrive un procedimento per separare i due antipodi ottici del moprololo.

EP-A-0 118 940 descrive l'uso del L(-)moprololo o di un suo sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile per produrre una composizione oftalmica fluida per il trattamento del glaucoma. Il sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile specificatamente esemplificato e sperimentato in questo documento è il cloridrato.

Ora è stato trovato che il L(+)tartrato presenta una tollerabilità locale migliorata rispetto al cloridrato.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1).

Il sale L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1) viene facilmente preparato mediante tecniche note come, ad esempio, l'aggiunta di acido L(+)tartarico, disciolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo base, anch'esso disciolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.



Il sale così formatosi (L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1)) viene poi isolato mediante tecniche note che comprendono la precipitazione del sale e la sua filtrazione o mediante allontanamento dei solventi per evaporazione.

In una forma di realizzazione preferita, il suddetto solvente organico è alcool etilico ed il sale viene precipitato dalla soluzione acetonica mediante aggiunta di etere etilico.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi un metodo per preparare il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta acido L(+)tartrarico, disciolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo, anch'esso disciolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.

Grazie alla sua miglior tollerabilità locale il L(-)moprololo L(+)tartrato si è rivelato particolarmente utile per uso oftalmico.

In un suo terzo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di comprendere L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Tipici esempi di stati patologici che possono trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sono l'ipertensione oculare ed il glaucoma.

Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione si presenterà sotto forma di gel, pomata o di collirio e potrà comprendere anche altri veicoli adatti per uso oftalmico come il glicole etilenico, PEG; carbossimetilcellulosa, mannitolo, sorbitolo, polossameri, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa e simili.



Tale composizione potrà anche comprendere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, e simili.

Se richiesto da particolari usi terapeutici, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può comprendere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di L(-)moprololo L(+)tartrato nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il particolare tipo di malattia da trattare, la gravità della malattia ed il numero di somministrazioni giornaliere. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di L(-)moprololo nella composizione farmaceutica della presente invenzione è compresa fra lo 0,01 ed il 20% in peso e, ancor più preferibilmente, fra l'1 e l'8% in peso.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla.

#### Esempio 1

Preparazione del L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1)

##### Fase a)



Ad una soluzione di L(-)moprololo cloridrato (10 g) in acqua (100 ml) sotto agitazione è stata aggiunta, goccia a goccia, una soluzione 2N di idrossido di sodio fino a che non si è più formato un precipitato.

Il precipitato è stato estratto in diclorometano (100 ml). La fase organica è stata separata ed anidrificata su solfato di sodio. Infine, il diclorometano è stato allontanato per evaporazione.

Il residuo solido così ottenuto era costituito da L(-)moprololo base (9,1 g).

#### Fase b)

Ad una soluzione di L(-)moprololo base (5,0 g; 0,02 moli) in etanolo assoluto (30 ml) caldo è stata aggiunta una soluzione di acido L(+) tartarico (1,57 g; 0,01 moli) in etanolo assoluto (15 ml).

Dopo aver tenuto la soluzione sotto agitazione per 10 min. a 60°C, è stato aggiunto etere etilico fino a completa precipitazione. Il precipitato così ottenuto (molto igroscopico) è stato separato per decantazione e cristallizzato da etanolo assoluto (30 ml) a dare il prodotto desiderato (5,2 g).

P.f. = 135°C.  $[\alpha] = -1,1$  (c = 5 in H<sub>2</sub>O)

#### Analisi Elementare

Per C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>	C	H	N
Calcolato	57,31	7,70	4,46
Trovato	57,16	7,79	4,38

#### Saggio 1

Tollerabilità Oculare

Sono state usate due soluzioni acquose.





La prima conteneva l'1% in peso di cloridrato di L(-)moprololo (corrispondente allo 0,87% in peso di L(-)moprololo). La seconda conteneva l'1,14% in peso di L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) (corrispondente allo 0,87% in peso di L(-)moprololo).

Sono stati usati 12 conigli maschi (New Zealand White del peso medio di 2 kg e di età media di 10 mesi suddivisi in due gruppi di 6 conigli ciascuno. Il primo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della prima soluzione in esame 3 volte al giorno per 15 giorni. Il secondo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della seconda soluzione in esame 3 volte al giorno per 15 giorni.

La tollerabilità è stata valutata secondo J. Draize et al., Pharmacol. Exp. Ther., 83, 377-390 (1944). I risultati sono mostrati nella seguente Tabella 1.

Tabella 1

		Prima della prima applicazione	Dopo l'ultima applicazione
		L(-)moprololo cloridrato	L(-)moprololo L(+)tatrato
Congiuntiva	Arrossamento	1	0
	Rigonfiamento	2	0
	Lacrimazione	2	1
Iride		0	0
Cornea	Opacità	0	0
	Area della cornea colpita da opacità	0	0
Punteggio Totale		5	1



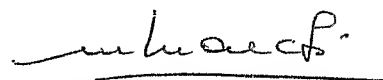
### RIVENDICAZIONI

1. Il sale L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1).
2. Una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di comprendere L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.
3. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto di presentarsi sotto forma di gel, pomata o di collirio.
4. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di L(-)moprololo è compresa fra lo 0,01 ed il 20% in peso.
5. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di L(-)moprololo è compresa fra l'1 e l'8% in peso.
6. Un procedimento per preparare il sale L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta di acido L(+) tartarico, disciolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo base, anch'esso disciolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.
7. Un procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che il sale formatosi viene isolato mediante precipitazione e filtrazione.
8. Un procedimento secondo la rivendicazione 6 o 7, caratterizzato dal fatto che il suddetto solvente organico è l'alcool etilico.



Dr. Massimo MARCHI

9. Un procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che il sale viene precipitato dalla soluzione etanolica mediante aggiunta di etere etilico.



Dr. Massimo MARCHI

